

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mitoxantrone Sandoz 2 mg/ml, concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 2 mg di mitoxantrone (come cloridrato).

1 flaconcino da 5 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di mitoxantrone (come cloridrato).

1 flaconcino da 10 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 20 mg di mitoxantrone (come cloridrato).

Questo medicinale contiene 0,148 mmol/ml di sodio (3.42 mg/ml).

1 flaconcino da 5 ml di soluzione contiene 0,739 mmol di sodio (17.10 mg).

1 flaconcino da 10 ml di soluzione contiene 1,478 mmol di sodio (34.14 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida, di colore blu, priva di particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Il mitoxantrone è indicato nel trattamento del carcinoma metastatico della mammella, del linfoma non-Hodgkin e della leucemia acuta non linfocitica negli adulti, in monoterapia o in associazione con altri farmaci antitumorali. E' indicato inoltre nel trattamento del dolore da cancro della prostata avanzato refrattario al trattamento ormonale, in combinazione con basse dosi di corticosteroidi, qualora il trattamento analgesico attuato sia insufficiente o non appropriato.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Adulti e anziani:

Carcinoma della mammella metastatico, linfoma Non-Hodgkin:

Dosaggio in monoterapia: la dose iniziale raccomandata di mitoxantrone nella monoterapia è di 14 mg/m² di superficie corporea, in un'unica somministrazione

per via endovenosa che può essere ripetuta dopo 21 giorni qualora la conta leucocitaria e piastrinica abbia raggiunto dei livelli accettabili. Si raccomanda una dose iniziale inferiore (12 mg/m² o meno) nei pazienti con riserve inadeguate di midollo osseo dovute, ad esempio, a trattamenti chemioterapici precedenti o a condizioni generali precarie.

I cambiamenti nella posologia e nei tempi delle successive somministrazioni devono essere determinati dal giudizio clinico in base al grado e alla durata della mielodepressione. Il mitoxantrone non deve essere somministrato a pazienti con una conta dei neutrofili < 1.500/mm³ e/o delle piastrine < 25.000/mm³. La tabella che segue serve da guida all'aggiustamento posologico nel trattamento del carcinoma metastatico della mammella in fase avanzata e del linfoma Non-Hodgkin a seconda del nadir ematologico (che abitualmente si verifica 10 giorni circa dopo la somministrazione).

Punto di massima depressione dopo la precedente somministrazione			
Leucociti (per mm³)	Piastrine (per mm³)	Tempo di recupero	Dose successiva, dopo adeguato recupero ematologico
>1.500	E > 50.000	≤ 21 giorni	Dopo recupero, ripetere la dose precedente
>1.500	E > 50.000	> 21 giorni	Sospendere fino a recupero, poi ripetere la dose precedente
<1.500	OPPURE <50.000	Qualsiasi durata	Dopo recupero, diminuire di 2 mg/m ² la dose precedente
<1.000	OPPURE <25.000	Qualsiasi durata	Dopo recupero, diminuire di 4 mg/m ² la dose precedente

Terapia d'associazione. Il mitoxantrone è stato somministrato quale parte di una terapia d'associazione. Nel carcinoma metastatico della mammella, le associazioni del mitoxantrone con altri farmaci citotossici inclusi la ciclofosamide e 5-fluorouracile oppure metotressato e mitomicina C si sono dimostrate efficaci. Per informazioni sulle modifiche della posologia e sulla somministrazione si deve fare riferimento alla letteratura.

In linea generale, quando il mitoxantrone viene impiegato in associazione

chemioterapica con un altro farmaco con effetti mielodepressivi, la dose iniziale deve essere ridotta di 2-4 mg/m² rispetto a quella raccomandata per l'uso in monoterapia; la dose successiva, come riportato nella tabella sopra, dipende dal grado e dalla durata della mielodepressione.

Leucemia acuta non linfocitica:

Dosaggio della monoterapia nella recidiva: la dose raccomandata per indurre la remissione è di 12 mg/m² di superficie corporea, in un'unica somministrazione giornaliera per via endovenosa per 5 giorni consecutivi (in totale 60 mg/m²). Negli studi clinici in cui è stato impiegato un dosaggio di 12 mg/m² al giorno per 5 giorni, i pazienti hanno ottenuto una remissione completa quale risultato del primo ciclo d'induzione.

Sollievo del dolore da cancro della prostata refrattario alla terapia ormonale:

12 mg/m² somministrati per infusione endovenosa di breve durata, ad intervalli di 21 giorni in combinazione con 10 mg di prednisone per via orale.

La seguente tabella è suggerita come guida all'aggiustamento del dosaggio nel trattamento del dolore da cancro alla prostata ormonorefrattario.

Conta delle cellule ematiche prima della somministrazione successiva:

Leucociti	Granulociti	Piastrine	Aggiustamento del dosaggio nel ciclo successivo
> 3 x 10 ⁹ /l e < 3 x 10 ⁹ /l oppure	> 1,5 x 10 ⁹ /l e < 1,5 x 10 ⁹ /l oppure	> 150 x 10 ⁹ /l < 150 x 10 ⁹ /l	Nessun aggiustamento del dosaggio Differire di una settimana il ciclo successivo fino a quando non si raggiungono i valori richiesti

Conta delle cellule ematiche al nadir (10-14 giorni dopo la somministrazione):

Granulociti	Piastrine	Aggiustamento del dosaggio nel ciclo successivo
< 0,5 x 10 ⁹ /l oppure > 1,0 x 10 ⁹ /l e	< 50 x 10 ⁹ /l > 100 x 10 ⁹ /l	Diminuire la dose di 2 mg/m ² Con minima tossicità non-ematologica: aumentare la dose di 2 mg/m ²

Terapia d'associazione: il mitoxantrone è stato impiegato in regimi d'associazione per il trattamento della leucemia acuta non linfocitica (LANL). La maggior parte dell'esperienza clinica riguarda l'associazione di mitoxantrone con citarabina che ha avuto successo sia nel trattamento primario della LANL che nel caso di recidiva.

Per l'induzione in pazienti non precedentemente trattati, uno schema terapeutico efficace è stato quello incentrato sulla somministrazione di 10-12 mg/m² e.v. di mitoxantrone per 3 giorni in associazione con citarabina 100 mg/m² e.v. per 7 giorni (per infusione continua). Quando ritenuto opportuno dal medico curante,

questo regime è stato seguito da una seconda induzione e da cicli di consolidamento. Negli studi clinici, la durata della terapia nei cicli d'induzione e consolidamento con mitoxantrone è stata ridotta a 2 giorni e quella con citarabina a 5 giorni. In ogni caso, eventuali modifiche al sopra citato regime devono essere eseguite dal medico curante a seconda delle caratteristiche del singolo paziente.

Efficacia si è dimostrata anche l'associazione di mitoxantrone ed etoposide nei pazienti con recidiva o in quelli refrattari alla chemioterapia convenzionale primaria. L'uso del mitoxantrone in associazione sia con etoposide che con altri agenti citotossici può dar luogo ad una più marcata mielodepressione rispetto a quella del solo mitoxantrone.

Gli aggiustamenti posologici, se del caso, devono essere eseguiti dal medico curante tenendo in considerazione tossicità, risposta e caratteristiche individuali del paziente.

Nei pazienti con alterazione dei test di funzionalità epatica può essere necessario un aggiustamento posologico. Cautela deve essere esercitata anche nel trattamento dei pazienti con epatopatia.

La stessa cautela deve essere adoperata anche nei pazienti nefropatici (vedere il Paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Per informazioni su specifici regimi posologici si deve far riferimento ai dati della letteratura.

Bambini e adolescenti:

Poiché l'esperienza nell'uso del mitoxantrone nella leucemia pediatrica è limitata, al momento non possono essere fornite raccomandazioni relative alla posologia in questa popolazione di pazienti.

Modo di somministrazione:

Solo per uso endovenoso.

Il prodotto deve essere diluito prima dell'uso. Per istruzioni sulla diluizione del prodotto medicinale prima della somministrazione (vedere il Paragrafo 6.6).

Occorre prestare attenzione onde evitare che il mitoxantrone venga a contatto con la cute, le mucose o gli occhi.

In caso di stravasato, la somministrazione deve essere immediatamente sospesa e ripresa in un'altra vena. Il danno tissutale in seguito a stravasato di mitoxantrone può assomigliare a quello di un irritante, o, a volte, a quello di un vescicante.

(Vedere paragrafi 6.2. e 6.6).

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri antrachinonici o ad uno qualsiasi degli altri componenti elencati al paragrafo 6.1
- Mitoxantrone non deve essere somministrato per via intra-arteriosa,

- sottocutanea, intramuscolare o intratecale.
- Uso in pazienti con soppressione del midollo osseo profondo.
- In allattamento (per informazioni sulla gravidanza vedere paragrafo 4.6)

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Mitoxantrone può essere utilizzato solo da un medico con esperienza in oncologia

Durante il trattamento, è necessario un monitoraggio periodico dei parametri clinici, ematologici e biochimici. Un conteggio completo delle cellule del sangue deve essere effettuato regolarmente nel corso del trattamento. Sulla base dei valori ottenuti, possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Mitoxantrone Sandoz non è indicato per iniezione sottocutanea, intramuscolare o intra-arteriosa. A seguito di iniezione intra-arteriosa sono stati riportati casi di neuropatia loco/regionale, alcuni irreversibili.

Mitoxantrone Sandoz non deve essere somministrato per iniezione intratecale. A seguito di iniezione intratecale sono stati riportati casi di neuropatia e di neurotossicità, sia centrale che periferica. Questi casi hanno compreso convulsioni che portavano al coma e a gravi postumi neurologici, e paralisi con disfunzioni intestinali e della vescica.

L'uso improprio può portare a neuropatia grave parzialmente irreversibile così come a paralisi, disfunzioni intestinali e vescicali.

In presenza di pancitopenia o infezioni gravi floride, si raccomanda cautela nell'uso di mitoxantrone.

Il mitoxantrone deve essere usato con cautela in pazienti con grave insufficienza epatica o renale.

Sono stati riportati casi di alterazioni funzionali cardiache, tra cui insufficienza cardiaca congestizia e riduzione della frazione d'eiezione ventricolare sinistra, la maggior parte delle quali riguardava pazienti precedentemente trattati con derivati antraciclinici o con radioterapia mediastinica/toracica o affetti da cardiopatie pre-esistenti. Si raccomanda, quindi, che i pazienti appartenenti a queste categorie siano trattati con mitoxantrone a regime e dosaggio citotossico pieno. Comunque si richiede un'attenzione ancora maggiore in questi pazienti e di eseguire accurati e regolari esami della funzione cardiaca fin dall'inizio del trattamento. Un'attenzione particolare deve essere poi riservata ai pazienti trattati precedentemente con la dose cumulativa massima di antracicline (ad es. doxorubicina e daunorubicina).

Leucemia secondaria

Gli inibitori della topoisomerasi II, compreso il mitoxantrone cloridrato, quando

utilizzati in concomitanza con altri agenti antineoplastici (soprattutto antracicline) e/o la radioterapia, sono stati associati allo sviluppo della Leucemia Mieloide Acuta (LMA) o alla Sindrome Mielodisplastica (SMD). Il trattamento con solo mitoxantrone è stato anche associato ad un aumentato rischio di sviluppo di leucemia mieloide acuta secondaria (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Mielosoppressione

Mitoxantrone può portare a mielosoppressione, indipendentemente dalla dose.

Poiché l'esperienza relativa ai trattamenti di lunga durata con il mitoxantrone è al momento limitata, si consiglia d'effettuare esami della funzione cardiaca anche nei pazienti che non presentano fattori di rischio identificabili quando nel corso della terapia si sia raggiunta una dose cumulativa del farmaco superiore a 160 mg/m².

Un'attenta supervisione è consigliata nel trattamento dei pazienti con insufficienza epatica grave, edema, ascite o versamento pleurico.

Contenuto di sodio per fiala:

10 mg/5 ml: 0,739 mmol (17.10mg) di sodio.

20 mg/10 ml: 1.478 mmol (34.14mg) di sodio.

Di tale contenuto si deve tener conto nei pazienti che seguono una dieta con contenuto di sodio controllato.

I pazienti devono essere inoltre informati che il mitoxantrone può conferire alle urine una colorazione blu-verde fino a 24 dopo la somministrazione.

Occasionalmente è stata segnalata una colorazione blu della pelle e delle unghie e in casi molto rari una colorazione reversibile blu delle sclere.

Nel trattamento della leucemia può verificarsi iperuricemia in conseguenza della rapida lisi delle cellule tumorali provocata dal mitoxantrone. Monitorare pertanto i livelli sierici di acido urico e instaurare un trattamento ipouricemizzante prima di iniziare la terapia antileucemica. Le infezioni sistemiche devono essere trattate contemporaneamente alla terapia con mitoxantrone o immediatamente prima del suo inizio.

Non vi sono dati riguardanti la somministrazione di mitoxantrone per una via diversa da quella endovenosa e la sicurezza della somministrazione per via intratecale non è stata accertata.

L'immunizzazione può essere inefficace se eseguita durante la terapia con mitoxantrone. Evitare l'immunizzazione con vaccini virali vivi.

Le pazienti in età fertile e i loro partner devono essere informati della necessità di evitare gravidanze e di utilizzare adeguati metodi contraccettivi durante tutta la terapia e per almeno 6 mesi dopo il termine della stessa (vedere paragrafo 4.6 Gravidanza e allattamento)

4.5. Interazione con altri medicinali e altre forme d'interazione

In trattamenti combinati con altre sostanze anti-neoplastiche, l'aumento di tossicità (soprattutto mielotossicità e cardiotossicità) non può essere esclusa.

Gli inibitori della topoisomerasi II, tra cui il mitoxantrone, in associazione con altri farmaci antineoplastici e/o con la radioterapia, sono stati associati allo sviluppo di leucemia mieloide acuta (LMA) o sindrome mielodisplastica (SMD) (vedere i paragrafi 4.4 e 4.8).

Nessuna vaccinazione con organismi viventi deve essere eseguita durante il trattamento con mitoxantrone.

4.6 Fertilità gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza. Studi preclinici hanno dimostrato tossicità della riproduzione, mutagenicità e cancerogenicità (vedere paragrafo 5.3 dati preclinici di sicurezza) che indica un rischio potenziale per gli esseri umani. Studi sugli animali sono insufficienti per quanto riguarda la teratogenicità, e il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Mitoxantrone non deve essere somministrato alle pazienti in gravidanza in particolare durante il primo trimestre di gravidanza. Se il medicinale è utilizzato durante la gravidanza, o se la paziente rimane incinta durante l'assunzione di questo medicinale, il paziente deve essere informato del rischio potenziale per il feto. Le donne in età fertile e i loro partner devono essere avvertiti di evitare le gravidanze e di usare una contraccezione efficace durante la terapia e per almeno sei mesi dopo la cessazione della terapia.

Nell'indicazione vitale per trattare un paziente in stato di gravidanza, una consulenza medica deve essere data per quanto riguarda il rischio di effetti negativi sul bambino associati al trattamento.

In caso di gravidanza durante il trattamento, la possibilità di consulenza genetica è da sfruttare.

Allattamento

Mitoxantrone è escreto con il latte materno, e concentrazioni significative (18 nanogrammi/ml) sono state segnalate 28 giorni dopo l'ultimo utilizzo.

Mitoxantrone è controindicato durante l'allattamento (vedere 4,3 Controindicazioni).

L'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento.

Fertilità

Il mitoxantrone può essere genotossico. Agli uomini trattati con mitoxantrone si raccomanda pertanto di non procreare durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo. Inoltre è consigliabile chiedere consiglio sulla conservazione dello sperma prima di iniziare la terapia a causa della possibilità di infertilità irreversibile conseguente alla terapia con mitoxantrone.

Mitoxantrone è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3

Controindicazioni).

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

A causa dei possibili eventi indesiderati, il mitoxantrone può esercitare un'influenza leggera o moderata sulla capacità di guidare o utilizzare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

La frequenza degli eventi avversi è determinata utilizzando le seguenti definizioni convenzionali:

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), molto raro ($\leq 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Più del 10% dei pazienti può accusare degli effetti indesiderati.

La mielodepressione rappresenta una reazione avversa dose-limitante dovuta al mitoxantrone.

La mielodepressione può essere più grave e prolungata nei pazienti trattati in precedenza con chemioterapia o radioterapia.

In caso di carcinoma prostatico:

In uno studio randomizzato di fase III durante il quale la dose di mitoxantrone è stata aumentata a partire da una conta dei neutrofili $> 1000/\text{mm}^3$, si è manifestata neutropenia di grado 4 OMS ($\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$) nel 54% dei pazienti che hanno ricevuto mitoxantrone in associazione a prednisone a basse dosi. La dose media è stata di $12 \text{ mg}/\text{m}^2$; 36 su 84 pazienti hanno ricevuto più di $12 \text{ mg}/\text{m}^2$ di mitoxantrone. In uno studio randomizzato separato nel quale i pazienti sono stati trattati con mitoxantrone alla dose di $14 \text{ mg}/\text{m}^2$ di, è stata osservata neutropenia di grado 4 nel 23% dei pazienti che hanno ricevuto mitoxantrone in associazione con idrocortisone. Febbre neutropenica e infezioni si sono verificate in entrambi gli studi nei pazienti trattati con mitoxantrone in associazione con idrocortisone. L'incidenza delle infezioni è stata del 17% in uno degli studi e quello della febbre senza infezione è stata del 14%; nell'altro studio, si sono verificate infezioni sistemiche nel 10%, infezioni del tratto urinario nel 9%, infezioni della cute nel 5% e febbre nel 6% dei casi. In questi studi si è osservata una conta piastrinica inferiore a $50.000/\text{mm}^3$ nel 4% e nel 3% dei pazienti che hanno ricevuto mitoxantrone in associazione con corticosteroidi.

Infezioni e infestazioni:

Molto comune: infezioni.

Comune: infezioni del tratto respiratorio superiore, polmonite, sepsi.

Non nota: infezioni del tratto urinario.

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi):

Non nota: leucemia acuta.

Gli inibitori della topoisomerasi II, tra cui il mitoxantrone, in associazione con altri agenti antineoplastici e/o radioterapia sono stati associati allo sviluppo di leucemia mieloide acuta (LMA) o sindrome mielodisplastica (SMD) (vedere anche il paragrafo 4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme d'interazione).

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Molto comune: Mielodepressione, ipoplasia midollare, granulocitopenia, leucopenia, trombocopenia, anemia, neutropenia, quantità abnorme di leucociti.

Disturbi del sistema immunitario:

Non nota: Immunosoppressione, reazioni anafilattiche/anafilattoidi (tra cui shock anafilattico), reazioni allergiche (tra cui esantema, dispnea, ipotensione).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Comune: anoressia

Non nota: iperuricemia

Disturbi psichiatrici:

Non comune: ansia, confusione.

Patologie del sistema nervoso:

Comune: sono stati segnalati effetti neurologici indesiderati aspecifici quali capogiri, sonnolenza, neuriti, convulsioni, lievi parestesie, cefalea.

Patologie dell'occhio:

Non comune: colorazione blu reversibile della sclera, congiuntivite.

Patologie cardiache:

Molto comune: alterazioni transitorie dell'elettrocardiogramma (ECG) dopo un trattamento a lungo termine.

Comune: riduzione asintomatica di frazione di eiezione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca, dolore al petto, insufficienza cardiaca congestizia dopo trattamento a lungo termine (2,6% con una dose cumulativa di 140 mg/m²).
Bradycardia sinusale.

Non comune: aritmia acuta.

Raro: Cardiomiopatia.

Non nota: infarto miocardico.

La funzione cardiaca deve essere monitorata nei pazienti che hanno assunto dosi cumulative di mitoxantrone >160 mg/m².

I pazienti precedentemente trattati con antracicline o altri farmaci oncolitici cardiotoxici e/o radioterapia mediastinica e che sono affetti altresì da una patologia cardiovascolare sottostante, corrono un rischio maggiore di sviluppare una malattia cardiaca.

Le segnalazioni post-marketing hanno evidenziato la cardiotoxicità del trattamento con il mitoxantrone a dosi cumulative inferiori a 100 mg/m².

Patologie vascolari:
Molto comuni: emorragie.
Comuni: ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
Non nota: dispnea.

Patologie gastrointestinali:
Molto comune: lieve nausea e vomito in circa il 50% dei pazienti (grave nell'1% dei casi), stomatite, diarrea, dolore addominale, costipazione, perdita dell'appetito.
Comune: sanguinamento gastrointestinale.

Patologie epatobiliari:
Comune: epatotossicità.
Non comune: aumento transitorio degli enzimi del fegato e della bilirubina, grave compromissione della funzione epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Molto comune: Alopecia di grado I-II in circa 50% dei pazienti (alopecia grave è rara).
Comune: eruzioni cutanee, eritemi
Non comune: colorazione blu della pelle e delle unghie.
Non nota: Alterazioni delle unghie (ad es. onicolisi, distrofia ungueale),
È stato riportato stravasato sulla sede d'infusione che può provocare eritema, edema, dolore, bruciore e/o colorazione blu della cute. Lo stravasato può indurre una necrosi dei tessuti con una conseguente necessità di rimozione (debridement) e innesti cutanei.

Patologie renali e urinarie:
Comune: nefrotossicità.
Non comune: alterazione del colorito delle urine entro 24 ore dalla somministrazione, aumento della creatinina sierica e aumento del contenuto di azoto plasmatico.
Raro: iperuricemia.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:
Non comune: amenorrea.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Molto comune: febbre.
Comune: affaticamento, edema.
Non nota: è stata segnalata flebite nella sede d'iniezione, debolezza.

Esami diagnostici:
Molto raro: variazione del peso.

Sia durante la mono-chemioterapia con mitoxantrone che durante la chemioterapia combinata sono stati osservati rari casi di sindrome da lisi tumorale (caratterizzata da iperuricemia, iperpotassiemia, iperfosfatemia e

ipocalcemia).

Nei pazienti leucemici, il quadro degli effetti indesiderati è generalmente simile, sebbene vi sia un aumento sia della frequenza sia della gravità specialmente della stomatite e della mucosite.

Tra i pazienti con sclerosi disseminata trattati con mitoxantrone si sono verificati due decessi improvvisi per i quali non è noto se esista una relazione causale con l'uso del mitoxantrone.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio acuto o cronico, c'è un'intensificazione delle reazioni avverse osservate (vedere paragrafo 4.8). L'ulteriore decorso in caso di sovradosaggio acuto e cronico è determinato dalla depressione del midollo osseo in varie fasi fino a agranulocitosi con angina necrotizzante e trombocitopenia critica.

Ci possono essere ulcerazioni nel tratto gastrointestinale, enterocolite emorragica con emorragia massiva, diarrea e persistenti segni di tossicità nel fegato e nel rene. Stando a precedenti esperienze, se si verifica un'aplasia del midollo osseo a causa di un sovradosaggio acuto di mitoxantrone, esso persisterà più a lungo (circa 3 settimane).

In pazienti con leucemia acuta si possono verificare occasionalmente gravi stomatiti. Pertanto, dovrebbero essere adottate misure appropriate per profilassi e trattamento.

In alcuni casi, sono possibili sintomi cardiaci acuti con vari gradi di severità.

Trattamento

Non è noto un antidoto specifico per il mitoxantrone.

Mitoxantrone è rapidamente eliminato dal plasma ed ha un'alta affinità per il tessuto. Pertanto, non può essere rimosso con la dialisi.

Dopo il rilevamento dell'overdose, deve essere avviata profilassi con antibiotici adeguata all'infezione.

Per bypassare agranulocitosi e trombocitopenia, sono adatti valori concentrati di leucociti e piastrine.

Le misure usuali di appoggio (compensazione dell'equilibrio di fluidi ed elettroliti, monitoraggio della funzione renale ed epatica, rigoroso monitoraggio cardiovascolare) devono essere eseguite durante le cure ospedaliere.

Ogni sovradosaggio richiede un monitoraggio attento dei risultati clinici al fine di rilevare le complicazioni ritardate nel tempo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antracicline e sostanze correlate.

Codice ATC: L 01 DB 07

Il mitoxantrone è un derivato antracenedionico che si lega con il DNA del nucleo, il cui esatto meccanismo d'azione non è stato completamente chiarito. Il medicinale ha un effetto citotossico sulle cellule umane in coltura proliferanti e non proliferanti ad indicare che la sostanza non è ciclo cellulare-specifica.

Il mitoxantrone può essere somministrato in associazione con numerosi altri agenti citostatici e con i glucocorticoidi. È stato osservato un aumento dell'effetto sulla funzione midollare e sulla mucosa gastrointestinale, sebbene di natura reversibile, che può essere evitato attraverso un adeguato aggiustamento del dosaggio. Non sono state riscontrate reazioni avverse serie o inattese agli altri farmaci somministrati contemporaneamente.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Nei pazienti che ricevono mitoxantrone per via endovenosa, gli studi di farmacocinetica hanno dimostrato una clearance plasmatica trifasica.

La distribuzione ai tessuti è rapida ed estesa.

Legame con le proteine: il mitoxantrone ha un grado di legame con le proteine di circa il 78%.

È escreto attraverso i reni e il sistema epatobiliare. Solo il 20-32% della dose è risultata escretata entro i primi 5 giorni dalla somministrazione (6-11% nelle urine, 13-25% nelle feci). Del materiale recuperato nelle urine il 65% era costituito da mitoxantrone immutato e il restante 35% era costituito essenzialmente da due metaboliti inattivi e dai loro coniugati glucuronidi. Circa due terzi sono stati escreti nelle prime 24 ore.

L'eliminazione del medicinale è lenta, con un'emivita di 12 giorni (range 5-18) e concentrazioni tissutali persistenti. Sia nei pazienti che ricevevano una dose singola di mitoxantrone ogni 21 giorni che nei pazienti trattati per 5 giorni consecutivi ogni 21 giorni, i valori relativi all'emivita del farmaco si sono dimostrati simili.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia riproduttiva: la somministrazione endovenosa di mitoxantrone a ratte gravide in dosi pari a 0,05 volte quella usata nell'uomo (in mg/m²) ha provocato basso peso dei ratti alla nascita e ritardo di sviluppo dei reni. Nei conigli, il mitoxantrone ha dato origine a parti prematuri quando somministrato a dosi pari a 0,01 volte quelle impiegate nell'uomo. Il mitoxantrone non ha evidenziato reazioni avverse sulla fertilità dei maschi o delle femmine di ratto.

Mutagenicità: il mitoxantrone si è dimostrato mutageno su sistemi sia di batteri sia di mammiferi in vitro. In vitro negli epatociti di ratto e sulle cellule di ovaio di criceto cinese e in vivo nel midollo osseo di ratto, il mitoxantrone ha prodotto effetti clastogenici.

Carcinogenicità: il mitoxantrone somministrato per via endovenosa ai ratti e ai topi ad intervalli di 21 giorni, ha causato un'incidenza maggiore di fibromi e tumori del condotto uditivo esterno nei ratti e di adenoma epatocellulare nei topi maschi a dosaggi pari a 0,02 e 0,03 volte la dose impiegata nell'uomo (in mg/m²).

I dati sugli animali sono ad oggi troppo limitati per poter giustificare conclusioni riguardo alla teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio
Acetato di sodio (E 262)
Acido acetico glaciale (E 260)
Solfato di sodio (E 514)
Acqua per iniezioni

6.2. Incompatibilità

Il mitoxantrone non deve essere miscelato con eparina nella stessa infusione poiché può dar luogo alla formazione di un precipitato. Il mitoxantrone non deve essere miscelato nella stessa infusione con un altro medicinale.

6.3. Periodo di validità

Medicinale confezionato per la vendita: 2 anni (prima della ricostituzione).
Soluzioni diluite: 24 ore a 2-8°C.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede speciali condizioni per la conservazione.

È stata dimostrata una stabilità chimica e fisica in uso della durata di 24 ore a temperatura ambiente. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto diluito deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato subito, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e di norma non superano le 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 e 8° C, a meno che la diluizione non abbia avuto luogo in condizioni di asepsi controllate e validate. Vedere il paragrafo 6.6 Istruzioni per l'uso e per la manipolazione e lo smaltimento.

Non refrigerare o congelare.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro trasparente (Tipo I) con un tappo di gomma rivestito in teflon grigio e ghiera in alluminio.

Flaconcino da 5 ml: 10 mg di mitoxantrone.

Flaconcino da 10 ml: 20 mg di mitoxantrone.

1, 5 o 10 flaconcini confezionati in scatole di cartone.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e manipolazione

Mitoxantrone Sandoz deve essere diluito in almeno 50 ml di una delle seguenti soluzioni per infusione endovenosa: soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% o soluzione glucosata al 5%. Somministrare la soluzione così ottenuta in non meno di 3 minuti attraverso i deflussori a flusso libero per infusione endovenosa delle sopraccitate soluzioni. Il mitoxantrone non deve essere miscelato nella stessa infusione con un altro medicinale.

Fare attenzione onde evitare il contatto del mitoxantrone con la cute, le mucose o gli occhi. I flaconcini devono essere mantenuti in posizione eretta per evitare che gocce del farmaco rimangano nel tappo durante la preparazione con conseguente potenziale aerosolizzazione della soluzione.

Come con altri farmaci citotossici, è opportuno osservare cautela nella manipolazione del mitoxantrone (indossare guanti, maschera, camice). Evitare il contatto con la pelle e con le mucose.

Qualora il mitoxantrone entri a contatto con la pelle, lavare con acqua.

Il personale femminile in stato di gravidanza non deve lavorare a contatto con questo farmaco.

Smaltimento del medicinale fuoriuscito:

Nel caso di versamento del mitoxantrone su macchinari o superfici dell'ambiente, si raccomanda di applicare la seguente procedura di bonifica: Preparare una soluzione al 50% di candeggina fresca concentrata (contenente circa il 10-13% di cloro) (tutte le marche conosciute contengono sodio o calcio ipoclorito) in acqua. Inumidire dei panni assorbenti nella soluzione di candeggina e applicarli sul liquido versato. La perdita sarà resa innocua quando il colore blu risulterà completamente scomparso. Raccogliere quindi i panni umidi con dei tessuti asciutti, lavare la superficie con acqua e assorbire l'acqua con panni asciutti. Durante l'intera procedura deve essere indossato l'equipaggiamento protettivo. Tutti gli oggetti contaminati con il mitoxantrone (ad es. siringhe, aghi, panni e così via) devono essere trattati come rifiuti tossici e smaltiti in conformità con le disposizioni di legge in materia. Si raccomanda l'incenerimento dei materiali contaminati.

Rispettare le linee guida sulla manipolazione dei farmaci citotossici.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere

smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 flaconcino da 5 ml: AIC 036111019
5 flaconcini da 5 ml: AIC 036111033
10 flaconcini da 5 ml: AIC 036111045
1 flaconcino da 10 ml: AIC 036111021
5 flaconcini da 10 ml: AIC 036111058
10 flaconcini da 10 ml: AIC 036111060

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agosto 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO